

THESIS

MUNICH

1966

**Therapeutische Erfahrungen mit
Metronidazol.**

**Ein Beitrag zur Behandlung der
Trichomoniasis urogenitalis**

Ingeborg Tewes

LANE MEDICAL LIBRARY OF
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR
PALO ALTO, CALIFORNIA

Aus der I. Frauenklinik der Universität München
- - - - - Direktor: Professor Dr. W. Bickenbach - - - - -

THERAPEUTISCHE ERFAHRUNGEN MIT METRONIDAZOL
EIN BEITRAG ZUR BEHANDLUNG DER TRICHOMONIASIS UROGENITALIS

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Ingeborg Tewes
aus München

München 1966

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. H. J. Soost

Mitberichterstatter: Prof. Dr. W. Bickenbach

Dekan: Prof. Dr. M. Kiese

Tag der mündlichen

Prüfung: 6. Dezember 1966

Inhaltsverzeichnis:

	Seite
A. Literaturübersicht	1
1. Häufigkeit der Trichomonadeninfektion und ihr Übertragungsweg	1
2. Dosierung und Kurdauer mit Metronidazol und sich aus den Unterschieden ergebende Fragen	1
a) Ist eine kombinierte Behandlung aus Gründen der Therapiesicherheit zu fordern?	2
b) Ist eine 6tägige Kur mit 500 mg Metronidazol optimal?	7
c) Verhältnis der Nebenwirkungen zur Höhe der Dosierung	7
d) Inwieweit beruhen Rezidive nach Behandlung auf einer Reinfektion durch den Partner?	8
B. Eigene Untersuchungen	14
1. Häufigkeit des Trichomonadenbefalles	14
2. Trichomonadenbefall der verschiedenen Altersgruppen	14
3. Fluor bei Trichomonadenerkrankung	16
4. Gynäkologische Erkrankungen bei Trichomonadenbefall	17
5. Kurergebnisse	18
a) Kombinierte Behandlung	18
b) orale Behandlung	19
c) vaginale Behandlung	21
6. Behandlung Gravider mit Metronidazol	21
7. Einzelne Fälle	22
C. Diskussion	25
1. Vergleich der Kurergebnisse der Behandlungsserien	25
2. Notwendige Dauer der Nachbeobachtungszeit	25

	Seite
3. Notwendigkeit der Partnerbehandlung	26
4. Die Behandlung Gravider unter Berücksichtigung der Literaturangaben	29
D. Zusammenfassung	30
E. Literaturnachweis	33

A. Literaturübersicht

Die Trichomoniasis urogenitalis ist seit dem Ersten Europäischen Symposium in Reims und insbesondere nachdem ein wirksames Präparat - das Imidazol-derivat Clont (Flagyl) - zur Verfügung steht, erneut in den Vordergrund des Interesses gerückt. Schon 1947 erschien eine Monographie von TRUSSEL mit über 1000 Literaturangaben über die Trichomoniasis. Die Morphologie und Biologie dieser parasitären Protozoen, die von DONNE 1837 entdeckt wurden, ist so häufig beschrieben worden, daß sich ein Eingehen darauf erübrigt.

Bei der Vielzahl der Veröffentlichungen wollen wir uns darauf beschränken, an Hand der Literatur und eigener Untersuchungen, zu der Häufigkeit dieser Infektion bei der Frau, dem Übertragungsweg und Fragen der Therapie mit Metro-nidazol Stellung zu nehmen.

Die Angaben über die Häufigkeit der Trichomonadeninfektion bei der Frau schwanken. KORTE (41) gibt eine Übersicht über die Frequenz der Infektion der Frau, die auf einer Zusammenstellung der Angaben bis zum Jahre 1958 aus verschiedenen Ländern basiert. Die Prozentzahlen schwanken zwischen 15, 1% und 34, 3%. KORTE selbst findet bei 3758 Frauen 16, 7%. Diese Befallszahlen seien durch die Ergebnisse, die in den letzten Jahren gefunden wurden, ergänzt. KEUTEL und ROTHE (39) fanden 1960 bei 245 Patientinnen eine Befallszahl von 34, 7%, PREISLER (60) 1960 bei 901 Frauen 28, 2%, ERBSLÖH (25) 1961 bei 318 Patientinnen 23, 6% und MARTIN (49) bei 258 Patientinnen 32, 9%. Interessant ist eine Aufschlüsselung, die PREISLER gibt, bei der ein starker Unterschied des Trichomonadenbefalles zwischen der mehr ländlichen Bevölkerung und der Bevölkerung von Industriestädten festgestellt wurde. Zum Beispiel der Ort Lörrach mit 19% im Vergleich zu der Industriestadt Villingen mit 40%. Inwieweit auch die Altersgliederung des Patientengutes eine Rolle spielt, wird nachfolgend geprüft werden.

Nachdem in Reims auf die fast ausschließliche Übertragung der Infektion durch den Geschlechtsverkehr hingewiesen wurde, läßt man andere Übertragungswege häufig außer acht. So gibt PIEKARSKI (57) an, daß eine Übertragung durch Badewasser praktisch auszuschließen ist. Die sehr eingehenden experimentellen Untersuchungen von PREISLER (60) im Jahre 1960 weisen hingegen auf die Möglichkeit dieses Übertragungsweges hin. PREISLER gibt an, daß Trichomonaden im Wasser von Freibädern nur bis zu einer Tiefe von 5 mm bewegungs- und vermehrungsunfähig gemacht werden, wenn im Hochsommer mittags Sonnenbestrah-

lung mindestens 90 Minuten auf die Wasseroberfläche einwirkt. Er stellte fest, daß die Flagellaten im nichtgechlorten Wasser 60 Minuten bewegungs- und vermehrungsfähig sind.

In unserem Untersuchungsgut fanden sich zwei Fälle, die den Übertragungsweg "Baden im See" bestätigen würden. Es handelte sich um zwei virgines mit 18 und 20 Jahren, beide zeigten eine frische Trichomonadeninfektion mit typischem Ausfluß und entzündlich geröteter Scheide. Beide Mädchen hatten im gleichen See gebadet. Da sie aus sozial geordneten Verhältnissen stammten, ist nicht anzunehmen, daß sie durch Schmierinfektion eventuell trichomonadenerkrankter Mütter infiziert wurden. In der Literatur fanden wir bei PRAETORIUS (59) die Auffassung, daß bei der Frau mindestens ein Drittel, vielleicht sogar die Hälfte der Trichomonadeninfektion auf nicht sexuellem Wege erworben wird. Die Infektion durch innerhalb der Familie gemeinsam benützte feuchte Waschlappen, in denen sich Trichomonaden bis 24 Stunden lebend halten können, ist ebenfalls in Betracht zu ziehen. Diese Übertragung wird öfters bei Reinfektionen von Kindern erwähnt. Auf einen anderen Weg der Übertragung weist CROWTHER (16) hin. 31 Tage bzw. 6 Wochen post partum wurde bei zwei Frühgeburten ein geringfügiger Vaginalfluor bemerkt, in welchem Trichomonaden nachweisbar waren. Eine Infektion durch die Mutter während der Geburt wurde in Erwägung gezogen (Heilung durch 50 mg/die Metronidazol in Lösung in 5 bzw. 7 Tagen). Interessant erscheint auch die Angabe von MARTIN (49), daß sich bei mit Trichomonadenfluor gefütterten Fliegen lebende Trichomonaden im Fliegenkot finden. Es ist wohl sicher, daß die Trichomoniasis urogenitalis vorwiegend beim Geschlechtsverkehr übertragen wird, doch sollte man unter Berücksichtigung vorgenannter Tatsachen sie nicht zur ausgesprochenen Geschlechtskrankheit stempeln.

Seit im September 1959 auf dem Ersten Kanadischen Symposium über nicht gonorrhöische Urethritis und menschliche Trichomoniasis, FORTIER sowie SYLVESTRE, GALLAI und ETHIER ihre Mitteilungen über ihre ausgezeichneten Erfolge mit Metronidazol bei Trichomoniasis bekanntgaben, häuften sich die Berichte aus dem In- und Ausland in einer fast unübersehbaren Menge. Versucht man die Literatur zu überblicken, so sind die Erfolgsangaben einheitlich positiv, jedoch differiert die Art der Behandlung hinsichtlich Dosierung und Kurdauer erheblich. In England und dem Commonwealth gab man oral 600 mg/die ohne gleichzeitige vaginale Behandlung, im Gegensatz zu den übrigen Ländern mit 500 mg/die. Die Vaginaltabletten des Auslandes enthalten 500 mg, die in Deutschland verwendeten 100 mg Metronidazol. Hierüber hinaus wurden in einigen Versuchsreihen äußerst divergierende orale Dosierungen angewandt, zum

Beispiel ROLAND, USA (71) 750 bis 1000 mg pro die, SCOTT-GRAY, England (74) 600 mg bis 1600 mg pro die, JAMES, Frankreich (36) 250 mg bis 500 mg/die, wobei ersterer noch 1000 mg vaginal zusätzlich gab. Sehr unterschiedlich war auch die Kurdauer, im Ausland in der Regel 7 oder 10 Tage, in Ausnahmefällen, zum Beispiel FORTIER, Kanada (28) und LAMBILLON, Belgien (43) 20 Tage; auch bei uns wurden außer der üblichen Kurdauer von 6 Tagen, Behandlungen mit 5 Tagen, wie zum Beispiel PRAETORIUS (59), BAUER/KELLER (7) und RÖCKL (68); sowie von 10 Tagen wie bei BAUER (1) und PREISLER (61) durchgeführt. Wenn eine längere Kur bei höherer Dosierung durchgeführt wurde, wie in England 10 Tage mit 600 mg Metronidazol pro die, so erhielt die Patientin in ihrer Kur insgesamt 6000 mg. Bei der in Amerika üblichen 10tägigen Dosierung mit 500 mg erhielten die Patientinnen 5000 mg während ihrer Kur, wobei die gleichzeitig vaginal zugeführte Menge von 5000 mg in Rechnung zu setzen ist, da die Resorption durch die Vaginalschleimhaut in beträchtlichem Umfange möglich ist. So basieren die in der Literatur angegebenen Behandlungsergebnisse, sowohl was Dosierung als die Kurdauer betrifft, auf sehr unterschiedlichen Kuren.

Naturgemäß ist auch der Verfahrensweg je nach Problemstellung des Autors different. Auch ist das Patientengut in seiner Schichtung unterschiedlich. Vor allem basiert die überwiegende Zahl der Arbeiten auf einer Ambulanzbehandlung. Hierbei ist es unvermeidbar, daß sich mit der Länge der Nachbeobachtungszeit die Anzahl der sich zur Untersuchung einfindenden Patientinnen erheblich reduziert. Zwar könnte man aus dem Wegbleiben der Patientinnen den Schluß ziehen, daß sie wegen ihrer Beschwerdefreiheit der Untersuchung fernblieben. Dies bleibt aber nur eine Vermutung. Gerade die Angaben über die Enderfolgsziffer sind durch diese Tatsachen belastet. Besonders führt die Beurteilung des Rezidivs in einer ambulant durchgeführten Behandlung zu prozentualen Unterschieden. Wenige Autoren führten von Anfang an eine Partnerbehandlung durch, wobei entweder alle Partner (ohne vorherige Untersuchung) oder nur die nachweisbar infizierten Partner mitbehandelt wurden. Im Durchschnitt wurden jedoch Partnerbehandlungen erst bei Kurversagern durchgeführt und bei geglückter Sanierung diese Fälle nicht als Therapieversager, sondern als Reinsekt bezeichnet und bei der Berechnung des Enderfolges wurden sie nicht berücksichtigt. Andererseits führten einige Autoren Wiederholungskuren bei Frauen ohne Partnerbehandlung durch. Ebenfalls sei erwähnt, daß nur bei einem Teil der durchgeführten Behandlungen im Schrifttum die Kohabitation während der Kur untersagt wurde, auch hygienische Maßnahmen wie täglicher Wäschewechsel wurde im Rahmen einzelner Untersuchungen durchgeführt, bei anderen weniger streng gehandhabt oder unterlassen. Diese Imponderabilien, sowie die gro-

Tabelle I

Orale Anwendung von Metronidazol 500 mg pro die

Name	Anzahl der Fälle	Tages- Dosis	Dauer der Behandlung	Dauer der Nachkontrolle	Erfolg
PANKOW					
Deutschl (54)	15	500 mg o	10 Tage	1 Monat	100% ⁺
JAMES		200 mg -	8 bis		
Frankreich (36)	18	500 mg o	15 Tage	-	gut
ROBINSON					
Kanada (64)	30	500 mg o	10 Tage	-	90%
DARBON				einige	
Frankreich (18)	100	500 mg o	7 Tage	Monate	95, 8%
ERBSLÖH					
Deutschl (25)	115	500 mg o	10 Tage	-	94, 8%
BAUER/KELLER					
Deutschl (7)	98	500 mg o	5 Tage	6 Wochen	96, 9% ⁺
RÖCKL					
Deutschl (68)	68	500 mg o	5 Tage	4 Monate	88, 2% ⁺
KEUTEL					
Deutschl (39)	36	500 mg o	10 Tage	1 - 9 Mon.	64%
SIBOULET					
Frankreich (65)	34	500 mg o	10 Tage	1 - 6 Mon.	91%
LANG					
Deutschl (44)	110	500 mg o	6 Tage	10 Tage	99, 9% ⁺

Ben Unterschiede der Kuren, sowohl in ihrer Dauer wie in ihrer Dosierung, lassen es unzulässig erscheinen, die Prozentangaben über Behandlungserfolge summarisch zusammenzufassen. Es erscheint uns daher sinngemäß und den individuellen Charakter der Arbeiten weniger verfälschend, wenn wir die Ergebnisse der Autoren tabellarisch gegenüberstellen und, wo eine Prozentangabe fehlt, diese zu errechnen, aber als nicht autorisiert mit ⁺ zu bezeichnen.

Tabelle II

Orale Anwendung von Metronidazol 600 mg pro die

Name	Anzahl der Fälle	Tages- Dosis	Dauer der Behandlung	Dauer der Nachkontrolle	Erfolg
Mc GILL England (50)	100	600 mg o	7-10 Tage	3-5 Monate	87%
PETRI Dänemark (56)	25	600 mg o	7 Tage	1-3 Monate	100%
FITZGERALD Neu Zealand (27)	23	600 mg o	7 Tage	-	91, 3% ⁺
CSONKA England (17)	37	600 mg o	10 Tage	-5 Monate	91, 9%
WATT England (83)	191	600 mg o	7 Tage	-	80, 6%
KING England (40)	82	600 mg o	7 Tage	3 Monate	95%
WILLCOX England (85)	40	600 mg o	5-7 Tage	3 Monate	94, 1% ⁺
KEIGHLEY England (38)	102	600 mg o	7 Tage	3 Monate	100%
SCOTT-GRAY England (74)	49 33	600 mg o 600 mg o	7 Tage 10 Tage	4 Monate 4 Monate	71, 7%

Anhand dieser Tabellen möchten wir folgende Fragen diskutieren und später durch unsere eigenen Untersuchungen ergänzen:

1. Ist eine kombinierte Behandlung aus Gründen der Therapiesicherheit zu fordern?
2. Ist eine 6tägige Kur mit 500 mg pro die optimal?
3. Wie ist das Verhältnis der Nebenwirkungen zur Höhe der Dosierung?
4. Inwieweit beruht das Rezidiv auf einer Reinfektion durch den Partner?

Tabelle III

Kombinierte Anwendung von Metronidazol 500 mg oral, 100-500 mg lokal
täglich

Name	Anzahl der Fälle	Tages-Dosis		Dauer d. Behandl.	Dauer d. Nachkon- trolle	Erfolg
PREISLER		500 mg	100 mg	10-		
Deut schl (60)	28	500 mg	500 mg	18 Tage	2 Monate	100%
MARTIN						
Deut schl (49)	95	500 mg	100 mg	6 Tage	2 Monate	100% ⁺
LUTHRA						
Kanada (48)	94	500 mg	500 mg	10 Tage	3 Monate	gut
BAUER				10-		
Deut schl (1)	15	500 mg	500 mg	12 Tage	-4 Monate	100% ⁺
BERGER		500 mg	500 mg	7 Tage		
Schweiz (8)	80	+	500 mg	7 Tage	-3 Monate	98%
FORTIER				10-		
Kanada (28)	31	500 mg	500 mg	20 Tage	-4 Monate	100% ⁺
BORN					3-	
Schweiz (12)	102	500 mg	500 mg	10 Tage	4 Monate	89,5%
ROBINSON						
Kanada (65)	100	500 mg	500 mg	10 Tage	1 Monat	93%
JONES						
USA (37)	214	500 mg	500 mg	10 Tage	-14 Monate	97,7%
BOUZIANE						
Kanada (13)	22	500 mg	500 mg	10 Tage	3 Wochen	100% ⁺
PANKOW						
Deut schl (54)	15	500 mg	100 mg	6 Tage	1 Monat	100% ⁺
SCHRAM						
USA (73)	43	500 mg	500 mg	10 Tage	-6 Monate	77,8%
DELFORGE						
Frankreich (19)	62	500 mg	500 mg	10 Tage	-3 Monate	excellent

Ad 1) Vergleicht man die Behandlungserfolge bei der kombinierten Behandlung (Tabelle III) mit denen der oralen Behandlung (Tabellen I und II), so liegen die Kurerfolge bei der kombinierten Behandlung wesentlich günstiger. Bei dem Vergleich ist allerdings zu berücksichtigen, daß in der Zusammenstellung der oralen Behandlung KEUTEL (39) in Tabelle I und SCOTT-GRAY (74) in Tabelle II im Gegensatz zu den anderen Autoren zu einem besonders niedrigen Ergebnis bei dieser Behandlungsform kommen. Beide Autoren betrachten Patientinnen, bei denen Trichomonadenrundformen nach Kurabschluß zu finden sind, als nicht geheilt. KORTE (41) sowie PIEKARSKI (57) verneinen jedoch das Bestehen solcher Rundformen als Ruhestadien der Trichomonaden. Klammert man die Angaben beider erstgenannter Autoren aus, besteht zwar immer noch ein Vorteil für die kombinierte Behandlung, der Unterschied ist jedoch nicht mehr so signifikant; insbesondere, wenn man die guten Heilerfolge, über die BAUER (7), LANG (44) und RÖCKL (68) bei einer nur 5tägigen Kur mit 500 mg pro die berichten, in Rechnung setzt. Es fällt jedoch auf, daß mit Ausnahme von SCHRAM, USA (73), die überwiegende Anzahl der Autoren über einen Kurerfolg von annähernd 100% berichtet. Die von SCHRAM angegebene Prozentangabe bezieht sich jedoch auf den End-erfolg bei einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten; sein Ersterfolg betrug 90,4%. Auch spricht die verhältnismäßig hohe Wirksamkeit der reinen vaginalen Behandlung, auf die später eingegangen werden soll, dafür, daß durch die zusätzliche Lokalbehandlung eine größere Therapiesicherheit erzielt wird.

Ad 2) Vergleicht man die Tabellen I und II, so liegen die Behandlungsergebnisse bei einer Dosierung mit 500 mg täglich, selbst bei nur 5tägiger Kur, ebenso günstig wie die Behandlung mit 600 mg bei einer 7- bis 10tägigen Kur. Auch konnten bei 10tägiger Behandlung mit 500 mg pro die keine besseren Ergebnisse erzielt werden. So scheint eine über den in Deutschland üblichen Behandlungsmodus hinausgehende Kurdauer oder höhere Dosierung, beziehungsweise beides, keinen greifbaren Vorteil zu bieten.

Ad 3) Selbst wenn durch eine höhere Dosierung oder längere Kurdauer ein kaum verifizierbares Mehr an Therapiesicherheit gewonnen werden kann, ist noch zu prüfen, ob hierdurch nicht auch ein erheblich höheres Maß an Nebenwirkungen in Kauf genommen werden muß. Angaben über die hierbei auftretenden Nebenwirkungen haben wir in Tabelle IV zusammen-

gefaßt und den Angaben über Nebenwirkungen, wie sie bei der bei uns üblichen Normdosierung auftreten können, in Tabelle V gegenübergestellt. Die Häufung der Angaben über Nebenwirkungen in Tabelle IV bei SCOTT-GRAY, England (74) und ROLAND, USA (71), beruht zum Teil auf Behandlungsserien mit besonders hoher Dosierung. Bei Tabelle V ist zu erwähnen, daß ein Großteil der Autoren über keine besonderen Einzelfälle berichtet, sondern nur bemerkt, daß gelegentlich Zungenbrennen und Übelkeit auftraten. In Tabelle V fällt nicht nur auf, daß im Gegensatz zu Tabelle IV nur äußerst selten Nebenwirkungen zu verzeichnen sind, sondern, daß auch Nebenerscheinungen, wie sie bei höherer Dosierung bemerkt wurden, zum Beispiel Hautausschläge, Diarrhöen, Kopfschmerzen und brauner Zungenbelag bei einer niederen Dosierung überhaupt nicht auftraten. Zu erwähnen ist auch, daß in Einzelfällen bei höherer Dosierung wegen Intoleranzerscheinungen die Kur abgesetzt werden mußte. WATT, England (83) führt an, daß bei gesteigerter Dosierung, insbesondere bei 1200 mg täglich, gastro-intestinale Störungen üblich waren. Ebenfalls weist BAUER (2) darauf hin, daß Kurzturen weniger Nebenwirkungen verursachen sollen. Bei unseren eigenen Untersuchungen traten keine Nebenerscheinungen auf, vereinzelt wurde über schlechten Geschmack geklagt.

- Ad 4) Inwieweit Rezidive, die nach einer erfolgreichen Kur auftreten, als Reinfektion durch den Partner angesehen werden können, ist bei einer Ambulanzbehandlung nicht voll abzuklären. Man kann zwar mit ziemlicher Sicherheit bei einer erfolgreichen Zweitbehandlung zusammen mit dem Partner rückläufig darauf schließen, daß es sich um einen Reinfekt durch den Partner gehandelt hat. Nur bei einer stationären Behandlung, bei der jede Reinfektionsmöglichkeit durch den Partner ausgeschlossen ist, ist eine exakte Klärung der Frage möglich. So führte E. KEIGHLEY, England (38) eine Behandlung an 102 weiblichen Strafgefangenen durch. Bei diesen war außer dem Ausschluß des Reinfektes durch den Partner auch eine lange Nachbeobachtungszeit gewährleistet. Mit einer Dosierung von 600 mg täglich 7 Tage lang konnte KEIGHLEY über einen Heilerfolg von 100% berichten. Allerdings war bei 10 Frauen eine Wiederholungskur mit gleicher Dosierung nötig. Bei einer Nachbeobachtungszeit von 17 bis 20 Wochen blieben die Frauen negativ. Als Grund für ein Rezidiv wurde bei 5 der Frauen eine "chronic pelvic sepsis" angegeben. Diese Angaben weisen darauf hin, daß der oben angeführte Rückschluß nicht vollständig ist, da eben die Zweitbehandlung der Frau alleine auch zu einer Heilung füh-

Tabelle IV

Angaben über Nebenwirkungen bei höherer Dosierung

Name	Anzahl der Fälle	Dosierungs- Dauer/Höhe	Nebenwirkungen	
			Trock. Zunge Bitt. Geschm.	Brauner Zungenbelag
JONES	214 ♀	500 mg o/v	mehrere	1
USA (37)	175 ♂	500 mg o		
		10 Tage		
SCOTT-GRAY	33 ♀	600 mg o	4	10
England (74)		10 Tage		
	24 ♀	1600 mg o		
		5 Tage		
WATT				
England (83)	49 ♀	600 mg o	6	2
		14 Tage		
		1200 mg o		
		7 Tage		
DUREL	27 ♀	500 mg o/v	2	-
Frankreich (20)	31 ♂	500 mg o		
		10 Tage		
ROLAND	6 ♀	1000 mg v	5	-
USA (71)	12 ♀	1000 mg v		
		750 mg o		
	19 ♀	1000 mg o		
		10 Tage		

belkeit ausea	Haut- ausschlag	Gastr. int. Störungen	Schwindel Ohnmacht	Diarrhoe	Weißes Blutbild	Sonstige
5	2	keine	-	-	normal	-
2	-	2	1	1	normal	2 Benommenheit
-	2	20	einige	-	-	7 Kopfschmerzen Depression 1 Juckreiz
4	-	11	-	1	normal	1 Kopfschmerz
4	2	1	-	-	normal	brennendes Gefühl der Vulva

ren kann. Das Wiederauftreten der Trichomonadeninfektion durch das Bestehen eines okkulten Herdes scheint jedoch zu einem seltenen Ergebnis zu zählen. Besonders, wenn man die Behandlungsergebnisse, über die BAUER (3) berichtet, berücksichtigt. Dieser konnte bei 18 Fällen, bei denen über längere Zeit hinaus eine trichomonadenbedingte Skeneitis, Urethritis oder Bartholinitis bestand, durch Metronidazol eine völlige Heilung erzielen.

Berichte über stationäre Behandlungsergebnisse aus der Klinik fanden wir nur bei HIRSCH (35) und LANIK (45). So hat HIRSCH, I. Frauenklinik München, 55 stationäre Patientinnen, welche an urogenitaler Trichomoniasis litten, oral mit Clont behandelt - 6 Tage lang 500 mg pro die. Bei einer primären Heilungsquote von 98% kam es bei einer Nachbeobachtungszeit teilweise bis zu 8 Wochen, wegen Fehlen einer Reinfektionsmöglichkeit durch den Partner zu keinem Rezidiv. Ebenso berichtet LANIK (45) über 69 stationär behandelte Fälle. Bei der Nachkontrolle nach der Menstruationsblutung waren alle Frauen trichomonadenfrei. Einen weiteren Anhalt für die gestellte Frage geben Arbeiten, bei denen von vorneherein beide Partner behandelt wurden. Zwar käme als Fehlerquelle noch hWG oder die Möglichkeit eines Kurversagers bei einem männlichen Partner in Frage. Wegen der hohen Zahl der durchgeführten Partnerbehandlungen erscheint die Mitteilung von JONES, USA (37) interessant. Bei einer repräsentativen Zahl von 214 weiblichen Patienten behandelte JONES zugleich 175 Ehemänner. Er kommt bei einer kombiniert und oral durchgeführten Behandlung mit Metronidazol zu folgenden Resultaten: Primärversager 5, Rückfälle 2. Rückfall bei der einen verheirateten Patientin nach 3 Wochen; nach Wiederholungskur mit dem Ehemann negativ (Nachkontrolle 4 Monate). Bei der zweiten Patientin (ledig, 16 Jahre), welche an einer akuten Depression litt, konnte der Erfolg der zweiten Kur nicht mehr beobachtet werden. Also lag die Quote eines späteren Wiederaufflackerns der Erkrankung unter 1%. Aus vorliegenden Arbeiten ist der Schluß zu ziehen, daß später auftretende Rezidive mit einem Reinfekt durch den Partner nahezu identisch sind.

B. Unsere Untersuchungen

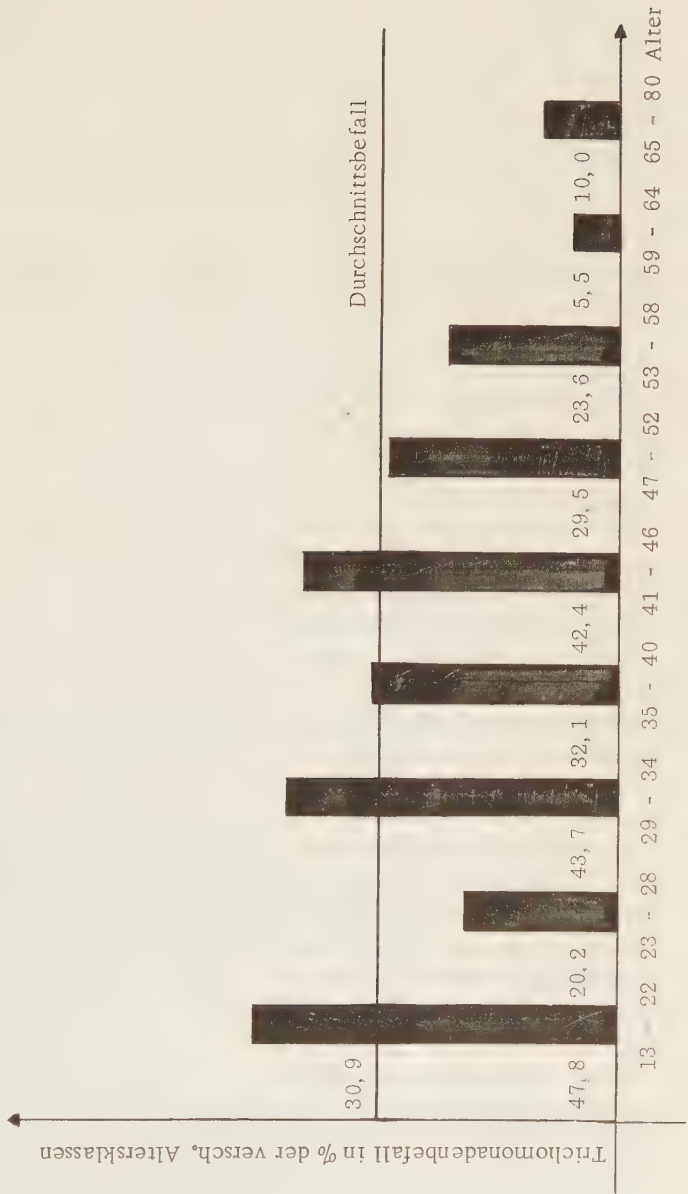
Unser Patientengut, welches wir auf Trichomonadenbefall untersuchten, stammte aus der Ambulanz der I. Frauenklinik München. Wir untersuchten die Frauen der Reihe nach, wie sie gerade kamen, ohne eine bestimmte Selektion. Sehr alte und gebrechliche Patientinnen - meist wegen Ringwechsel in Behandlung - und solche mit Blutungen ließen wir allerdings aus. Die Patientinnen stammten zum überwiegenden Teil aus den unteren und mittleren Schichten. Arbeiter, Angestellte, Handwerker und Landwirte waren meist die Berufe der Ehemänner, respektive bei Ledigen zählten diese selbst zu den Arbeiterinnen oder Angestellten.

Im jugendlichen Alter bis etwa Anfang 20 waren es meist Ledige, ab dem 23. Lebensjahr häufiger Verheiratete.

Bei 478 Patientinnen stellten wir in 148 Fällen eine Trichomonadeninfektion fest. Hieraus ergibt sich eine Prozentzahl von 30,9%, mit Berücksichtigung der hohen Befallszahl von Jugendlichen im Alter von 13 bis 22 Jahren. Allein diese Altersgruppe stellt einen Prozentsatz von 47,8%. In diesem Lebensalter finden sich unter 22 Frauen nur 2 Verheiratete. Die hohe Prozentzahl der jugendlichen Trichomonadenträgerinnen mag wohl ihre Begründung im hWg einer Großstadt finden. Ohne Berücksichtigung der Jugendlichen reduziert sich die Zahl der trichomonadeninfizierten Frauen auf 27,7%; eine Zahl, welche sich weitgehend mit der von PREISLER (60) angegebenen Zahl von 28,2% deckt. Eine ebenfalls erhöhte Befallsziffer finden wir auch bei der Frau um Dreissig. Im allgemeinen wird ein erhöhter Trichomonadenbefall in der Zeit größter geschlechtlicher Aktivität im 3. und 4. Lebensjahrzehnt angegeben; so zum Beispiel PREISLER (60), JIROVEC, BREINDL, KUCERA und SEBEK (41). So fiel es bei den von uns untersuchten Patientinnen auf, daß junge verheiratete Frauen im Alter von 23 bis 28 Jahren eine Befallsquote von nur 20,2% aufwiesen. Dies könnte allein im korrekten Eheverhalten begründet sein. Es erscheint jedoch auch möglich, daß bei einer gynäkologisch gesunden Frau eine Trichomonadeninfektion schlechter angeht. So vertritt PRAETORIUS (59) folgende Ansicht: "Zweifelloos sind einige Individuen in der Lage, die Infektion ohne Medikamente zu überwinden. So konnte ich bei 4 von 17 weiblichen Partnern erkrankter Männer die Erreger nicht nachweisen, obwohl normale geschlechtliche Beziehungen bestanden." Damit würde sich auch erklären lassen, daß die von uns untersuchten Frauen in der Altersgruppe von 41 bis 46 Jahren eine auffällig hohe Befallsquote von 42,4% aufwiesen, da bei der Frau im Beginn des Klimakteriums Frauenkrankheiten gehäuft auftreten und das hormonelle Gleichgewicht gestört ist. Sicher kann aber

Tabelle VI

Trichomonadenbefall in Prozent bei unserem Patientengut



auch der Zufall in der Selektion des Krankengutes eine Rolle spielen. Der ab dem 47. Lebensjahr festzustellende Abfall der Trichomonadeninfektion bis zu 5,5% ab dem 59. Lebensjahr wird auch in anderen Arbeiten erwähnt. Der geringe Anstieg auf 10% ab dem 65. Lebensjahr kann allein aus dem Fehler der kleinen Zahl erklärt werden. PREISLER (60) hat zum Vergleich bei Frauen über 60 Jahren 2 Trichomonadenfälle auf 49 untersuchte Frauen und kommt damit auf 4%; bei unserem Untersuchungsgut von Frauen über 60 bis zum 80. Lebensjahr stellten wir auf 41 Frauen 3 infizierte Fälle fest (7,3%).

In den vorgenannten Zahlen sind auch die graviden Frauen mitaufgeführt, eine zahlenmäßige Abtrennung derselben war nicht erforderlich, da diese keine größere Befallsrate aufwiesen. Dies steht im Gegensatz zu mehreren Autoren wie PREISLER, PLENTL, KÄSER (60), welche einen erhöhten Trichomonadenbefall während der Schwangerschaft bemerkten. Unter unseren 478 Frauen waren 48 schwanger. Davon waren 35 negativ und 13 mit Trichomonaden infiziert. Somit ergaben sich 27,1%.

Ferner prüften wir, inwieweit der Ausfluß als Leitsymptom der Trichomonadeninfektion gelten kann. Von den Patientinnen unserer Untersuchungsserie klagten 226 über Ausfluß, das sind 47,2% der untersuchten Frauen. Von diesen an Fluor leidenden Frauen waren 53,9% trichomonadenpositiv. Die in der Literatur hierüber angegebenen Zahlen differieren. Zum Beispiel gibt RODECURT (54) eine Prozentzahl von 88 an; bei ihm liegt also der Trichomonadenbefall bei Fluorpatientinnen wesentlich höher. Von den 330 negativen Frauen unseres Untersuchungsgutes klagten 104 über Fluor (31,6%). 122mal fanden wir Trichomonadenfluor bei 148 positiven Patientinnen (82,4%); immerhin waren dabei 26 Frauen ohne Ausfluß, das heißt, daß fast jede 5. Frau keinen Fluor hat und trotzdem Trichomonaden beherbergt. Einige davon lehnten eine Behandlung strikt ab, da "sie noch nie etwas gespürt hätten". Erwähnt sei, daß wir bei mit Trichomonaden befallenen Patientinnen ohne Fluor diese stets nach Scheidenspülungen zu fragen pflegten und bei Bejahung diese nach einigen Tagen, mit der Anweisung jede Spülung zu unterlassen, wiederbestellten. Ähnlich liegen die Zahlenverhältnisse bei den Graviden. Von 13 positiven Schwangeren litten 10 unter sehr starkem Ausfluß, bei einer war er mäßig und zwei hatten gar keinen.

Die Beschaffenheit des Fluors, wie sie häufig als spezifisch für Trichomonadenfluor angegeben wird - gelblich, weißlich - schäumend - war kein ausgesprochenes Charakteristikum für eine Infektion. Als typisch war dieser Ausfluß bei Jugendlichen zu finden, während wir bei mehreren Frauen höheren Alters bei

Vorliegen eines solchen Fluors, trotz sorgfältiger mehrmaliger Kontrolle keinen Trichomonadenbefall nachweisen konnten. Ein derart beschaffener Ausfluß wurde häufig nach Eingriffen, Abgängen oder Geburten beobachtet, wobei aber der Trichomonadenbefall nicht höher als bei den sogenannten uncharakteristischen Fluorformen lag.

Einen Zusammenhang zwischen der Trichomonadeninfektion und anderen Frauenkrankheiten konnten wir bis auf einen nicht finden. Erosionen, Kolpitiden, Ektopien, Dysmenorrhöen, Parametropathien, Tumoren hielten sich prozentual bei trichomonadenpositiven wie bei trichomonadennegativen Patientinnen das Gleichgewicht. Lediglich das gleichzeitig häufige Vorhandensein von Salpingitiden bei Trichomonadenbefall war erstaunlich. Von unseren 330 negativen Frauen litten 23 an Salpingitis, das sind 6,9%. Von 148 positiven Frauen hatten 21 eine Salpingitis; somit 14,2%. KORTE (41) stellte Untersuchungen über die nichtgonorrhöischen Adnexprozesse an und fand - bei einer Durchmusterung von 5000 Fällen - ebenfalls mehr als die doppelte Rate von entzündlichen Adnexprozessen bei trichomonadeninfizierten Frauen gegenüber nicht infizierten Patientinnen.

Die Untersuchung bzw. Feststellung einer Infektion geschah durch einen Abstrich aus dem hinteren Scheidengewölbe oder von der Portio, das Sekret wurde auf einen Objektträger mit physiologischer Kochsalzlösung gebracht und dann sofort im Phasenkontrastmikroskop untersucht. Meistens konnten wir die Trichomonaden gleich erkennen, jedoch war auch manchesmal ein längeres minutenlanges Suchen notwendig, um dann plötzlich auf einzelne, sich lebhaft bewegende Parasiten zu stoßen.

War die Diagnose hierdurch gesichert, unterrichteten wir die Patientin und erklärten ihr die Dosierung. Wir untersagten auch strikt jede Kohabitation, ebenso, wenn lokale Anwendung, auch jede Scheidenspülung. Die Patientin wurde nach 7 Tagen wiederbestellt, erneut untersucht, über die Verträglichkeit der Tabletten und ob eine Besserung des Ausflusses eingetreten sei, befragt. Erwies sich der Ausstrich als negativ, erlaubten wir der Patientin, die Kohabitation wieder aufzunehmen und bestellten sie wieder nach der nächsten und, wenn wieder negativ, nach der übernächsten Regel. Nicht alle kamen prompt, einige blieben ganz weg, andere mußten öfters aufgefordert werden, bis sie zu einer erneuten Kontrolluntersuchung vorsprachen. Unsere Kontrollen erstreckten sich von ca. 1 Monat bis längstens 15 Monate.

Für unsere Therapie verwendeten wir Clont, Bayer, welches in oraler und vaginaler Form zur Verfügung steht.

Dosierung: Wir gaben 6 Tage lang je eine lackierte Tablette zu 250 mg morgens und abends nach dem Essen. Zusätzlich ließen wir eine Vaginaltablette zu 100 mg in die Scheide einführen. Außer dieser kombinierten Behandlung führten wir die Therapie bei gleicher Dosierung ausschließlich oral oder vaginal durch.

Von den 148 Patientinnen, bei denen eine Trichomonadeninfektion vorlag, behandelten wir 118. Bei den übrigen Patientinnen standen operative Maßnahmen im Vordergrund des Behandlungsplanes oder es handelte sich um Frauen kurz vor der Niederkunft. Außerdem lag bei einigen Patientinnen der Wohnort zu entfernt, so daß die Möglichkeit der erforderlichen Nachkontrollen nicht gegeben war und wir die Behandlung dem Hausarzt vorschlugen.

Wir haben die Ergebnisse der Behandlungen tabellarisch zusammengefaßt. Die Kontrollen 1 bis 4 entsprechen auch zeitlich etwa dem gleichen Monat nach Kurbeginn; Ausnahmen hiervon werden noch gesondert aufgeführt. Die weiteren Nachkontrollen erfolgten in zeitlich unregelmäßigen Abständen bis zu 9 Monaten, in Einzelfällen bis zu 15 Monaten.

Ergebnisse der kombinierten Behandlung

Tabelle VII

Anzahl der Fälle	Anzahl der Kontrollen	Kontrollergebnisse in einem Nachbeobachtungszeitraum von 12 Monaten					Primärerfolg
		1. Kontrolle	2. Kontrolle	3. Kontrolle	4. Kontrolle	5. Kontrolle	
62	1 - 6	Negativ: 54	Negativ: 45	Negativ: 30	Negativ: 20	Negativ: 15	98,2%
		Positiv: 4	Positiv: 3	Positiv: 2	Positiv: -	Positiv: -	
		davon Versager: 1					

Von 62 behandelten Patientinnen erschienen 58 zur Erstkontrolle. Es lag ein echter Versager vor. Eine ledige Patientin hatte 7 Tage nach Kurabschluß im Ausstrich vereinzelt Trichomonaden; sie gab glaubhaft an, sich an das Kohabitationsverbot gehalten zu haben. Der bei ihr festgestellte Ausfluß hatte sich

schon bis zum 5. Tage der Behandlung erheblich gebessert. Da bei ihr die Menstruation im Anschluß an die Kur auftrat, ist es möglich, daß die Regelblutung im Sinne einer Provokation gewirkt hat. Unter der Rubrik der 1. Kontrolle sind 3 Rezidive aufgeführt. Zwar wurden diese bei der ersten Kontrolle festgestellt, jedoch erschienen die Patientinnen zu dieser Kontrolle erst nach ca. 5 Wochen. Alle 3 gaben zu, in diesem Zeitraum mehrfach Verkehr gehabt zu haben. Zwei von ihnen unterzogen sich einer erneuten Behandlung mit ihrem Ehemann, respektive ihrem Partner. Schon wegen der Zeitdifferenz und wegen der stattgehabten Kohabitation müssen diese Rezidive für die Bewertung des Erfolges entfallen. Bei der zweiten Kontrolle erschienen 6 Patientinnen nicht zur Nachuntersuchung. Eine war verstorben, bei zweien hatte sich der Fluor so gebessert, daß sie möglicherweise eine zweite Kontrolle für überflüssig hielten. Es kamen somit 48 Frauen. 45 Patientinnen waren negativ, bei 3 Patientinnen (2 verheiratete Frauen und eine Ledige) kam es zu einem Rezidiv mit erneutem Ausfluß. Alle 3 Frauen erklärten sich mit einer neuen Behandlung, zusammen mit ihren Partnern, einverstanden. Die Wiederholungskur verlief für die reinfizierten Frauen erfolgreich, bei 4 bis 6 Kontrollen erwies sich der Befund immer negativ. 13 Frauen blieben der 3. Kontrolle fern. Zwei von ihnen können jedoch als geheilt angesehen werden, da sie sich zu der vorausgegangenen Kontrolle erst 5 Monate nach Kur einfanden. 30 Frauen waren trichomonadenfrei, bei 2 Patientinnen fanden sich wieder Trichomonaden im Ausstrich, zudem bestand erneut Fluor. Die beiden Frauen erklärten sich mit einer zweiten Kur einverstanden. Die weitere Abklärung der Rezidive wurde wie in den meisten Fällen durch einen Kollegen durchgeführt. Die zuletzt in der Tabelle aufgeführten Patientinnen erschienen meist im Zusammenhang mit anderen gynäkologischen Beschwerden, der Routineabstrich fiel stets negativ aus.

Zur Erstkontrolle erschienen 38 Patientinnen, 35 von ihnen waren negativ, 3 sind ferngeblieben. Wir fanden 3 Rezidive; eine 74jährige Witwe mit einem Vulva-Carcinom, bei der wegen der Schwere der Erkrankung keine weitere Behandlung durchgeführt wurde. Eine 16jährige Gravide erschien zwar schon am 6. Tage der Kur, da sich aber im Ausstrich so massenhaft Trichomonaden fanden und sich auch der Ausfluß nicht gebessert hatte, erachteten wir diesen Fall als Kurversager; insbesondere, da sich diese Patientin einer kombinierten Kur erfolgreich unterzog. 4 Kontrollen im Laufe von 8 Monaten, eine noch nach der Geburt ihres Kindes, fielen negativ aus. Eine 46jährige Witwe war bei der Erstkontrolle noch schwach positiv, sie bekam keine Tabletten mehr, da sich ihre subjektiven Beschwerden wie Jucken in der Scheide und starker weißlicher Fluor bereits in den ersten 5 Tagen der Kur gebessert hatten. Sie wurde nach 14 Ta-

Ergebnisse der oralen Behandlung

Tabelle VIII

Anzahl der Fälle	Anzahl der Kon- trollen	Kontrollergebnisse in einem Nachbeobach- tungszeitraum von 15 Monaten					Primär- erfolg
		1. Kon- trolle	2. Kon- trolle	3. Kon- trolle	4. Kon- trolle	5. Kon- trolle	
41	1 - 6	Negativ: 35	Negativ: 25	Negativ: 17	Negativ: 16	Negativ: 8	94,7%
		Positiv: 3	Positiv: 5	Positiv: 2	Positiv: 1	Positiv: -	
		davon					
		Versager: 2					

gen wiederbestellt und war bei sorgfältiger Prüfung negativ, ebenso bei der dritten Kontrolle nach 4 Monaten. Eine ähnliche Beobachtung machte BERGER, Schweiz (8); er fand bei seinem Patientengut eine Reduktion des Trichomonadenbefalles 7 Tage nach Kur auf 10% und 14 Tage nach Kur auf 2%. Unter Berücksichtigung der Tatsache, daß bei unserer Patientin, trotzdem keine weitere Medikation erfolgte, noch im vierten Monat nach Kur, bei 3 Kontrollen keinerlei Trichomonaden im Ausstrich zu finden waren, können wir diesen Fall bei der Berechnung des Primärerfolges nicht als Versager werten. Zur Zweitkontrolle erschienen 30 Fälle, 25 wiesen einen negativen Befund auf, 5 blieben fern, wobei bei zweien die Erstkontrolle im 3. bzw. im 4. Monat nach Behandlung stattfand und negativ ausfiel, so daß man diese 2 Patientinnen als geheilt ansehen kann. Bei 5 Frauen war es zu einem Rezidiv gekommen. Wir führten diese einer erneuten Behandlung einschließlich Partner zu. Bei dreien war diese erfolgreich; denn 4 bis 5 Kontrollen im Zeitraum von 4 bis 10 Monaten fielen negativ aus. Bei 19 zur Drittkontrolle erschienenen Frauen konnten 2 Rezidive festgestellt werden. Bei den zu späteren Untersuchungen gekommenen Patientinnen stellten wir bei einer sogar im 4. Monat nach Kur ein Rezidiv fest, obwohl deren vorausgegangene Kontrollen einen negativen Befund aufwiesen. Von den letztuntersuchten Patientinnen fanden sich mehrere noch öfters zur Untersuchung ein; eine 39jährige verheiratete Frau, welche nach der Clontbehandlung konzipiert hatte, konnte sogar 2 Monate nach der Geburt ihres Kindes, im 15. Monat nach Behandlung nochmals mit negativem Befund kontrolliert werden.

Ergebnisse der vaginalen Behandlung

Taballe IX

Anzahl der Fälle	Anzahl der Kon- trollen	Kontrollergebnisse in einem Nachbeobach- tungszeitraum von 9 Monaten					Primär- erfolg
		1. Kon- trolle	2. Kon- trolle	3. Kon- trolle	4. Kon- trolle	5. Kon- trolle	
15	1 - 5	Negativ: 12	Negativ: 11	Negativ: 10	Negativ: 5	Negativ: 4	85,7%
		Positiv: 2	Positiv: 1	Positiv: 1	Positiv: -	Positiv: -	
		davon					
		Versager: 2					

Da wir anfänglich von dem Erfolg einer rein vaginalen Behandlung wenig überzeugt waren, wählten wir nur 15 Patientinnen dazu aus; zwölf verheiratete Frauen, 2 Witwen und 1 Ledige. Zur Erstkontrolle kamen 14 Frauen, eine blieb trotz mehrmaliger Aufforderung der Klinik fern. Wir stellten 2 Rezidive fest; eine 37jährige und eine 50jährige Ehefrau, welche glaubhaft angaben, keine Kohabitation gehabt zu haben. Von den 12 Patientinnen, bei denen wir bei der Erstkontrolle keine Trichomonaden mehr feststellen konnten, fanden wir bei einer bei der zweiten Nachschau wieder Trichomonaden im Ausstrich. 9 Frauen erschienen zur Drittkontrolle, eine davon war positiv. Die Patientinnen, welche sich zu einer vierten und fünften Kontrolle im Zeitraum von 9 Monaten einfanden, blieben rezidivfrei.

Behandlung in der Schwangerschaft

Sechs unserer Patientinnen erhielten während einer bestehenden Gravidität Metronidazol. Bei vier von ihnen bestanden größere subjektive Beschwerden, wie Pruritus vulvae oder übermäßig starker Ausfluß, so daß wir uns zu einer Behandlung entschlossen; bei zwei weiteren Frauen wurde die bestehende Schwangerschaft erst bei deren Kontrolle nach Kurabschluß festgestellt. Bei den genannten Patientinnen bestand die Gravidität zur Zeit der Kur seit 21, 14 und bei

zwei Frauen seit 12 Wochen. Wir behandelten vier dieser Frauen oral und 2 kombiniert mit Clont. Bei der oralen Behandlung stellten wir bei der Erstkontrolle einen Versager fest. Nach der anschließend durchgeführten kombinierten Behandlung waren bei der Patientin keine Trichomonaden mehr festzustellen; bei der 3 Monate nach der Geburt erfolgten Kontrolle fiel der Ausstrich ebenfalls negativ aus. Bei weiteren Kontrolluntersuchungen der übrigen Graviden, die 7 bis teilweise 16 Wochen später erfolgten, blieb der Ausstrich negativ. Die Behandlung mit Clont wurde gut vertragen, bei keiner der Patientinnen traten Nebenerscheinungen auf. Es kam zu keiner Störung der Schwangerschaft. Bei einer 27jährigen ledigen Patientin, bei der die beginnende Schwangerschaft erst bei der Nachkontrolle festgestellt wurde, kam es ca. 13 Wochen nach Kurabschluß zum Abort. Als Ursache gab die Patientin hierfür eine Comotio cerebri an. Die Umstände sprachen jedoch dafür, daß es sich um einen provozierten Abort handelte. Schon aus diesem großen zeitlichen Abstand ist ein Zusammenhang mit der durchgeführten Clontbehandlung nicht gegeben. Zwei Frauen, deren Entbindung in unserer Klinik stattfand, brachten reife und gesunde Kinder zur Welt. Bei diesen Patientinnen wurde die Metronidazolbehandlung während der 12. und 21. Woche durchgeführt.

Bemerkt sei, daß bei oben erwähntem Kurversager der oralen Behandlung die kombinierte Wiederholungskur in unmittelbarem Anschluß an die erste Kur erfolgte. Die Patientin erhielt somit 12 Tage 500 mg Metronidazol per os. Trotz dieser Kur mit einer Gesamtdosis von 6000 mg oral traten keine Störungen der Schwangerschaft auf, das in unserer Klinik entbundene Kind war normal. SCOTT-GRAY, England (74) beschreibt sogar den Fall einer Schwangeren, welche in Wiederholungskuren 110 Tabletten à 200 mg oral verabreicht bekam; irgendwelche Nebenerscheinungen, die Gravidität betreffend, wurden nicht beobachtet, die Geburt verlief normal und sie hatte ein gesundes Kind.

Fälle:

1. Th. H., 53 Jahre, Witwe

Genitalbefund bis auf eine kleine taubeneigroße Resistenz im rechten Adnxbereich und eine kleine Portioerosion normal. Die Patientin hatte mäßigen Fluor. Im Ausstrichpräparat zeigte sie Trichomonaden.

Therapie: Vaginale Anwendung von Clont, 6 Tage lang 100 mg.

Die Erosion heilte nach Behandlung ab, 5 Ausstrichkontrollen im Laufe von 9 Monaten fielen negativ aus.

2. A.T., 20 Jahre, ledig

Virgo intacta. Normaler Genitalbefund. Die Scheide war diffus gerötet mit reichlich dickflüssigem, gelbem Sekret. Die Vulva war ebenfalls entzündlich gerötet. Im Ausstrichpräparat zeigten sich Mischflora, zahlreiche Leukozyten und Trichomonaden.

Therapie: Kombinierte Clontbehandlung, 6 Tage lang.

Bei der Erstkontrolle waren keine Trichomonaden mehr nachzuweisen, Ausfluß und Entzündung hatten sich gebessert. Bei der zweiten und dritten Kontrolle Trichomonadenbefund negativ, völliges Abheilen der Entzündung und Sistieren des Ausflusses.

Hier sei erwähnt, daß wir bei Entzündungen der Vulva eine milde Kamillen-Kindercreme empfohlen und Anweisung gaben, Waschungen und Scheidenspülungen zu unterlassen.

3. C.H., 28 Jahre, verheiratet

Genitalbefund normal bis auf eine zirkuläre Portioektomie. Rötung von Portio und Vagina mit gleichzeitigem starkem Trichomonadenfluor.

Therapie: 500 mg Clont oral und 100 mg Clont vaginal 6 Tage lang.

Der Ausstrich wies bei der Erstkontrolle keine Trichomonaden mehr auf, der Ausfluß hatte sich wenig gebessert. Bei der Zweitkontrolle zeigte sie ein Rezidiv. Der Ehemann wurde untersucht und beide wurden von einem Kollegen neu behandelt. Die Patientin blieb dann während 4 Kontrollen im Laufe von 10 Monaten stets negativ.

4. M.N., 16 Jahre, ledig

Gravide 21. Woche. Genitalbefund normal. Reichlich schaumiger Ausfluß, Trichomonaden stark positiv.

Therapie: Clont oral 500 mg 6 Tage lang.

Die Patientin war bei der Erstkontrolle noch positiv, Verkehr wurde verneint, die Tabletten hätte sie eingenommen. Wir behandelten sie erneut 6 Tage lang mit einer kombinierten Kur, diesmal erfolgreich; denn 3 Kontrollen im Zeitraum von 4 Monaten vor der Niederkunft waren negativ, ebenso die letzte Kontrolle 3 Monate nach der Geburt eines reifen gesunden Knaben.

5. A.H., 46 Jahre, verheiratet

Die Patientin hatte nach einer Geburt einen Abgang, später langdauernde Blutungen, Ektopie und Leukoplakien der Portio, welche zur Abheilung kamen. In unserer Sprechstunde zeigte sich im Kolposkop die Portio rötlich-weiß gefleckt mit starkem Trichomonadenfluor.

Therapie: 6 Tage lang kombinierte Clontbehandlung.

Die Kolpitis heilte rasch ab, der Ausfluß verschwand und der Ausstrich war 10 Monate lang negativ bei 4 Kontrollen.

6. M.V., 48 Jahre, verheiratet

Anamnese: 3 Geburten, 1 Abgang. Klimakterische Blutungen, Konisation der Portio. Unsere Sprechstunde suchte die Patientin zu einer Kontrolluntersuchung auf, dabei stellten wir reichlich Trichomonaden im Sekret fest.

Therapie: 6 Tage lang 500 mg Clont oral und 100 mg Clont lokal.

Im Zeitraum von 11 Monaten blieb die Patientin 5 Kontrollen hindurch negativ.

7. I.M., 26 Jahre, verheiratet

Normaler Genitalbefund, bis auf Druckschmerzhaftigkeit und Verdickung der linken Adnexe. Die Patientin litt unter starkem Trichomonadenfluor von glasiger Beschaffenheit.

Therapie: 500 mg Clont oral 6 Tage lang.

Der Ausfluß sistierte. 4 Kontrollen in einer Zeitspanne von 8 Monaten fielen negativ aus.

C. D i s k u s s i o n

Vergleichen wir an Hand des Ersterfolges die Kurergebnisse der kombinierten Behandlung (98, 2%) mit denen der oralen Behandlung (94, 7%), so liegt der Erfolg für die kombinierte Kur nur geringfügig günstiger. Jedoch spricht der Primärerfolg von 85, 7% bei der lokalen Behandlung für einen zusätzlichen Effekt der Vaginaltabletten bei der kombinierten Kur. Doch ist die von uns durchgeführte Behandlungsserie zu klein, um daraus einen endgültigen Schluß zu ziehen, insbesondere, da bei der lokalen Behandlung häufig Mißerfolge auftraten. So berichtete FORTIER (28), daß bei einer Vaginalbehandlung von 6 Frauen es in einem Zeitraum von 3 Monaten bei allen zu einem Rezidiv kam, obwohl bei der Kur 500 mg Metronidazol pro die 10 bis teilweise 20 Tage gegeben wurden. Zwar finden sich in der Literatur auch Angaben über gute Erfolge, jedoch wurde erst in letzter Zeit über günstige Ergebnisse der Lokalbehandlung bei einer größeren Fallzahl berichtet. BREHM (14) hatte bei 82 Patientinnen, bei einer Kontrolle von 2 und 8 Wochen ein Heilergebnis von 62, 2%. Bei SEG-SCHNEIDER (75) liegen die Verhältnisse noch günstiger. Er behandelte 153 Patientinnen lokal und kam zu einem Ersterfolg von 91, 9%, die Gesamtrezidive betrugen bei weiterer Beobachtung 24, 1% (8, 1% Versager und 16% Rezidive), also ein Heilerfolg von 75, 9%. Beide Autoren verwendeten dabei Vaginaltabletten zu 500 mg Metronidazol, wie sie auch im Ausland üblich sind. Da wir aber Vaginaltabletten mit nur 100 mg Metronidazol verwendeten, scheint dies dafür zu sprechen, daß mit Tabletten von 500 mg kein wesentlich höherer Erfolg bei der lokalen Behandlung erzielt werden kann. Die Angaben von SEG-SCHNEIDER entsprechen unseren Beobachtungen. Ebenso günstig liegen die Ergebnisse von BREHM, wenn man berücksichtigt, daß sich das Heilergebnis von 62, 2% auf die Nachkontrolle von 2 bis 8 Wochen bezieht. Diese Angaben, sowie unsere eigenen Ergebnisse, scheinen zu bestätigen, daß bei der zusätzlichen Anwendung der Vaginaltabletten bei der kombinierten Kur ein höheres Maß an Therapiesicherheit erreicht wird. Keinesfalls soll jedoch für eine routinemäßige, nur lokal durchgeführte Behandlung plädiert werden, da bei dieser Therapieform niemals ein optimaler Effekt zu erzielen ist. Es gibt jedoch Fälle, bei denen wegen einer Magenkrankung oder anderer Medikationen die Standardtherapie nicht durchführbar ist. Bei derartigen Schwierigkeiten scheint eine vaginale Behandlung mit Metronidazol immerhin noch zu günstigeren Ergebnissen zu führen, als dies bisher mit anderen Präparaten zu erreichen war.

Die in der Literatur angegebenen Nachbeobachtungszeiten differieren. So interessierte es uns, welche Nachbeobachtungszeit mindestens notwendig ist, um

die Rezidive annähernd zu erfassen. Prüfen wir bei unseren Untersuchungen den Zeitraum, in dem wir Rezidive feststellen konnten, so fällt auf, daß diese bei der 1. und 2. Kontrolle zu 75% erfaßt werden konnten, bei der 3. Kontrolle waren es noch 20, 8%, wobei noch zu berücksichtigen ist, daß diesen Kontrollen einige Patientinnen ferngeblieben sind. Bei allen weiteren Kontrollen, die teilweise bis zu einem Jahr durchgeführt wurden, konnten wir nur noch ein Rezidiv feststellen (4, 2%). Hieraus wäre der Schluß zu ziehen, daß Nachkontrollen mindestens über einen Zeitraum von 3 Monaten (3 Zyklen) durchgeführt werden sollen.

Die Mitbehandlung des Partners einer trichomonadenerkrankten Frau stößt mitunter auf große Schwierigkeiten. Oft verzichtet die Patientin lieber auf eine Behandlung, als von ihrem Partner als "geschlechtskrank" angesehen zu werden. Wir versuchten daher zu prüfen, ob es in solchen Fällen nicht doch zweckmäßiger ist, zuerst die Behandlung bei der Frau durchzuführen und erst im Versagerfall den Partner mit zur Behandlung heranzuziehen; oder ob man auf einer Partnerbehandlung von Anfang an bestehen soll. Bei Prüfung dieser Frage ist der Heilerfolg, der bei alleiniger Behandlung der Frau zu erzielen ist, entscheidend. So fanden wir bei verheirateten Frauen, bei denen die Voraussetzung der Kohabitation mit gleichem Partner am ehesten gegeben ist, eine Rezidivhäufigkeit von 19, 2%. Alle Rezidive liegen bis auf einen Fall in einem Nachuntersuchungszeitraum von 3 Monaten. Die Möglichkeit der Reinfektion der geheilten Ehefrau durch den trichomonadenerkrankten Mann scheint ab diesem Zeitpunkt erschöpft zu sein, so daß der Reinfekt ab 3. Monat zu einer Seltenheit zählt. Hierfür spricht auch, daß bei einem Teil der Frauen Nachkontrollen bis zu einem Jahr durchgeführt wurden, ohne daß wir ein Rezidiv feststellen konnten. Bei der angegebenen Rezidivquote ist jedoch noch zu berücksichtigen, daß einige der untersuchten Frauen sich nicht zu allen Kontrollen einfanden und diese dadurch geringgradig höher liegen kann. Umgekehrt müßte man auch die kleine Zahl der echten Kurversager abtrennen. Derartige Korrekturen scheinen jedoch nicht notwendig, da andere Faktoren eine größere Rolle spielen, wie zum Beispiel die Zusammensetzung des Patientengutes; auch könnte man daran denken, daß die Reinfektion durch den trichomonadeninfizierten Mann mit dem Gebrauch von Schutzmitteln oder durch Coitus interruptus nicht zustande kommt. Dagegen spricht die hohe Zahl der Graviden (48), Patientinnen post partum (10) und Patientinnen post abort. (10) im gebärfähigen Alter bei unserem Untersuchungsgut (68 von 308 Untersuchten). So kann es sich bei der Ermittlung der Erfolgsquote nur um einen Annäherungswert handeln. Wir glauben, wenn geordnete Eheverhältnisse vorliegen und wenn bei Unverheirateten nicht mit einem hwG zu rechnen ist, bei einer Behandlung ohne Partner auf eine Erfolgsziffer von ca. 80%

Tabelle X

Angaben über die Metronidazolbehandl.

Name	Anzahl der Fälle	Dosierung, Dauer in Tagen	Zeit d. Beobach.
SCHRAM USA (73)	26	500 mg oral u. vag. 10 Tage	--
LUTHRA Kanada (48)	41	500 mg oral u. vag. 10 Tage	3 Monate
BERGER Schweiz (8)	6	500 mg oral 10 Tage	--
ROBINSON Kanada (64)	100	500 mg oral u. vag. 10 Tage	3 Monate
FORTIN Kanada (29)	66	500 mg oral u. vag. 10 Tage	einige Monate
JONES USA (37)	23	500 mg oral u. vag. 10 Tage	--
PANKOW Deutschl (54)	3	500 mg or/100 mg vag. 6 Tage	1 Monat
SCOTT-GRAY England (74)	18	600 mg oral 7-10 Tage	8 Monate
WATT England (83)	19	600 mg oral 6 Tage	3 Monate
KORTE Deutschl (41)	3	2000 mg oral in 3-5 Tagen	1 Woche
HIRSCH Deutschl (35)	8 3	500 mg oral / 6 Tage 100 mg vag./6-12 Tage	bis 2 Monate
Eigene Fälle	6	500 mg oral 6 Tage 100 mg vag.	einige Monate

gravider Patientinnen

Erfolg	Nebenwirkung auf Gravidität	Angaben über gebor. Kinder
77, 8%	keine	24 gesunde Kinder 1 Totgeburt 1 Frühgeburt - Tod p. p.
gut	keine	---
überzeug.	keine	---
93%	keine	93 gesunde Kinder (1x Zwill.) 1 Hydrocephalus 1 Muttermal 1 Umbilicalhernie
gut	keine	63 bereits geboren, Zustand 1 Monat p. p. excellent
97, 6%	keine	2 gesunde Kinder
gut	keine	1 x gesunde Zwillinge
71, 7%	keine	1 gesundes Kind
2 Versager	keine	16 gesunde Kinder 1 Anencephalus 1 Abgang, 1 Interruptio
gut	keine	---
100%	keine	---
3 Versager		
gut	keine	2 gesunde Kinder 1 Abgang nach Comotio

schließen zu können. Bei diesem Behandlungsergebnis scheint ein Drängen auf Partnerbehandlung nicht erforderlich. Es erscheint in solchen Fällen zweckmäßiger, zuerst die Kur bei der Patientin durchzuführen und erst im Rezidivfall, nach einer Kontrollzeit von mindestens 3 Zyklen, die Partnerbehandlung zu fordern.

Bei der Behandlung unserer Schwangeren legten wir uns die Frage vor, ob Clont auch graviden Frauen gegeben werden kann. A.C. HILTON berichtete 1960 als einziger von möglichen Störungen während der Schwangerschaft bei Gaben von Metronidazol. Von 3 behandelten Frauen hatte eine davon einen Abgang mens III, die andere verspürte ein Schwächerwerden der Kindsbewegungen mens V; die dritte berichtete über Schwindelzustände. GANTER (31) prüfte schon 1959 Möglichkeiten einer Störung der Fruchtbarkeit und der Embryogenese. Er gab weiblichen Ratten täglich per os 0,10 gr/kg Körpergewicht 40 Tage lang. Er fand keine derartigen Störungen, noch traten Gestationsanomalien auf. Bei der nur bedingten Möglichkeit des Rückschlusses vom Tierversuch auf den Menschen sind klinische Ergebnisse von größter Wichtigkeit. So haben wir, soweit uns dies möglich war, die weiteren Fälle, bei denen Gravide mit Metronidazol behandelt wurden, aus der Literatur zusammengestellt. Bei der bestehenden Sorge vor teratogenen Schädigungen nach den Vorfällen mit thalidomidhaltigen Substanzen sind die Erfahrungsberichte aus Deutschland naturgemäß selten. Das größte Zahlenmaterial liegt aus Übersee vor. LUTHRA, Vancouver (48) 41 Fälle, FORTIN, Quebec (29) 66 Fälle, ROBINSON, Halifax (65) 100 Fälle; wobei die Veröffentlichungen von FORTIN und von ROBINSON am aufschlußreichsten sind, da außer der großen Fallzahl von Graviden, auch noch die Untersuchungen angegeben sind, welche Pädiater an den neugeborenen Kindern der behandelten Frauen vornahmen. In Tabelle II seiner Arbeit gibt ROBINSON unter "kongenitalen Defekten" folgende Zahlen an: Keine 90, Umbilical Hernie 1, Hydrocephalus 1, 2 kleine Muttermale am rechten Ohr 1. Er kommt zu dem Schluß, daß es unwahrscheinlich sei, daß irgendeine der wenigen beobachteten Abnormalitäten der Resorption von Metronidazol durch die Mutter zugeschrieben werden kann. Bei den in Tabelle X S.27/28 aufgeführten 322 Fällen fand sich kein Hinweis von nachteiligen Wirkungen auf die Schwangerschaft.

D. Zusammenfassung

Es wurden 478 Patientinnen unserer Ambulanz auf Trichomonadenbefall untersucht; eine Selektion erfolgte nicht. Wir fanden bei 148 Fällen (30,9%) *Trichomonas vaginalis*. Besonders hoch war die Befallszahl in der Altersgruppe von 13 bis 22 Jahren mit 47,8%. Läßt man diese Gruppe (22 Patientinnen) außer acht, so reduziert sich die Zahl der trichomonadeninfizierten Frauen auf 27,7%. Nach der Meno-Pause zeigte sich ein kontinuierlicher Abfall des Trichomonadenbefalles. Bei Patientinnen zwischen dem 60. und 80. Lebensjahr fanden wir nur in 7,3% der Fälle Trichomonaden. Es war auffällig, daß junge verheiratete Frauen im Alter zwischen 23 und 28 Jahren eine Befallsquote von nur 20% aufwiesen. Umgekehrt wiesen Frauen in der Altersgruppe von 41 bis 46 Jahren eine höhere Befallsziffer von 42,4% auf. Diese Befunde wurden an Hand der Literatur diskutiert. Während der Schwangerschaft fanden wir keinen erhöhten Trichomonadenbefall, dieser betrug 27,1%. Bei 47,2% der untersuchten Frauen bestand Ausfluß. Trichomonaden waren in 53,9% der Fälle nachweisbar. Bei den 148 trichomonadeninfizierten Frauen fanden wir in 82,4% der Fälle Fluor. Dieser wies meist nur bei Jugendlichen die charakteristischen Zeichen eines Trichomonadenfluors auf. Bei Frauen höheren Alters war dieser nur selten typisch. Während wir keinen Zusammenhang zwischen der Trichomonadeninfektion und anderen Frauenkrankheiten finden konnten, stellten wir eine Häufung der Adnexprozesse bei Trichomonadenbefall fest. Von 148 trichomonadenpositiven Frauen litten 21 unter Salpingitiden (14,2%), von 330 negativen Frauen hatten 23 (6,9%) Adnexerkrankungen.

Wir behandelten 118 Patientinnen mit dem Imidazolderivat Clont. Bei der kombinierten Behandlung von 62 Patientinnen erzielten wir einen Primärerfolg von 98,2%, bei der oralen Behandlung von 41 Frauen betrug dieser 94,7%. Bei der vaginalen Behandlung, die allerdings nur bei 15 Patientinnen durchgeführt wurde, betrug der Ersterfolg 85,7%.

Bei der Behandlung von 6 Graviden kam es zu keiner Störung der Schwangerschaft, über Nebenwirkungen wurde nicht geklagt. 2 Patientinnen, deren Entbindung in unserer Klinik stattfand, brachten reife und gesunde Kinder zur Welt.

An Hand der Kurergebnisse versuchten wir abzuklären, ob der kombinierten Kur gegenüber der oralen der Vorzug zu geben ist. Der gute Kurerfolg der Lokalbehandlung spricht für eine zusätzliche Therapiesicherheit. Unsere lokal durchgeführte Behandlungsserie ist zu klein, um daraus einen Schluß zu ziehen;

jedoch finden sich bei LANIK sowie bei SEGSCHEIDER gleich günstige Ergebnisse bei einer sehr großen Fallzahl. Wir versuchten ferner zu prüfen, welcher Nachbeobachtungszeitraum mindestens notwendig ist, um die Rezidive annähernd zu erfassen. Wir erfaßten bei der ersten und zweiten Kontrolle 75%, bei der dritten Kontrolle waren es immerhin noch 20, 8%. Bei weiteren teilweise bis zu 1 Jahr durchgeführten Nachkontrollen fanden wir nur noch 1 Rezidiv. Wir glauben daher, daß es notwendig ist, daß Nachkontrollen mindestens über einen Zeitraum von 3 Monaten (3 Zyklen) durchgeführt werden sollten.

Wir überlegten, ob man bei Ablehnung einer Partnerbehandlung diese erzwingen soll. Bei Vorliegen geordneter Eheverhältnisse glauben wir auf eine Erfolgsziffer von ca. 80% schließen zu können; es erscheint in solchen Fällen zweckmäßiger, die Partnerbehandlung erst im Rezidivfall durchzuführen.

Da A.C. HILTON von möglichen Störungen in der Schwangerschaft berichtet hat, stellten wir eine Übersicht aus der uns zur Verfügung stehenden Literatur über die Behandlung von Graviden mit Metronidazol zusammen. In dieser führten wir auch die Angaben über die neugeborenen Kinder auf. Bei den in Tabelle X angegebenen 322 Fällen fand sich kein Anhalt für eine störende Wirkung auf die Schwangerschaft oder die Embryogenese.

Unseren eigenen Untersuchungsergebnissen stellten wir einige Angaben aus der Literatur voraus. Außer einer Zusammenstellung von Literaturangaben über die Häufigkeit der Trichomonadeninfektion bei der Frau und die Übertragungsmöglichkeiten gaben wir eine tabellarische Übersicht über Behandlungsergebnisse mit Metronidazol bei verschiedener Dosierung und Kurdauer. Dies geschah einerseits um zu prüfen, ob die Behandlungserfolge des In- und Auslandes trotz verschiedenem Kurmodus überhaupt gleichzusetzen sind. Andererseits prüften wir die Frage, ob die in Deutschland übliche Kur optimal ist und eine kombinierte Behandlung aus Gründen der Therapiesicherheit günstiger ist. Der Vergleich der Ergebnisse erbrachte keinen verifizierbaren Vorteil für eine Behandlung, die über die in Deutschland üblichen Kurvorschriften hinausgeht. Eine Überschreitung bringt jedoch, soweit dies aus der tabellarischen Gegenüberstellung ersichtlich ist, eine erheblich höhere Quote an Nebenwirkungen.

Zwar differierten die Angaben über die Kurerfolge zwischen der oralen und der kombinierten Behandlung nicht erheblich, doch lagen die Erfolgsangaben im gesamten gesehen günstiger bei der kombinierten Behandlung.

Ferner versuchten wir an Hand der Literatur zu prüfen, inwieweit die nach einer

Kur auftretenden Rezidive als Reinfektion durch den Partner anzusehen sind, oder ob eine autogene Reinfektion durch okkulte Herde eine größere Rolle spielt. Besonders aufschlußreich waren Arbeiten, die über eine stationäre Behandlung berichteten, da hierbei die Reinfektionsmöglichkeit durch den Partner von vornherein ausgeschlossen ist. Die dort referierten Angaben über das Kurergebnis gaben Anhalt dafür, daß die Rezidive fast ausschließlich als Reinfektion durch den Partner anzusehen sind. Hierfür sprachen auch ambulant durchgeführte Kuren, bei denen der Partner gleichzeitig mitbehandelt wurde.

E. Literaturnachweis

- 1) BAUER, H.: Zur Behandlung der urogenitalen Trichomoniasis bei Männern und Frauen mit "Bayer 5360" (Flagyl). Zbl. Gynäk. 82:1625/1960.
- 2) ders.: Zur modernen Chemotherapie der urogenitalen Trichomoniasis. Geburtsh. und Frauenheilk. 21:1208/1961.
- 3) ders.: Zur Häufigkeit und Bedeutung der Harnwegseteiligung bei der urogenitalen Trichomoniasis der Frau, besonders in chronischen, vorbehandelten Fällen. Z. Urol. 54:67/1961.
- 4) ders.: 125 Jahre Trichomonas vaginalis Donné (1836). Die Medizinische Welt 1961:2755.
- 5) ders.: Mikroskopischer Nachweis der manifesten und latenten Trichomoniasis urogenitalis beim Manne. Urologia Internationalis 9:154/1959.
- 6) ders.: Zur peroralen Behandlung der urogenitalen Trichomoniasis des Mannes. Urologia Internationalis 9:344/1959.
- 7) BAUER, O. u. H. KELLER: Behandlung der Trichomoniasis der Frau mit Clont. Med. Klinik 56:1051/1961.
- 8) BERGER, M. u. I. DELNON: Die Behandlung der Trichomonadenkolpitis mit Flagyl. Therapeutische Umschau 17:249/1960.
- 9) BOCK, M.: Ergebnisse experimenteller Versuche mit 1-(Hydroxy-aethyl)-2-methyl-5-nitroimidazol an Trichomonas vaginalis und Entamoeba histolytica. Arzneimittel-Forschung 11:587/1961.
- 10) BOLLIGER, W.: Metronidazole in female trichomoniasis. Med. J. Austr. 1961:188.
- 11) BOOZ, K.H.: Zum Problem der Trichomoniasis. Die Medizinische Welt 1961:1779.

- 12) BORN, R. u. R. CORDEY: Essai d'un dérivé de l'imidazole dans le traitement de la trichomonase féminine.
Therapeutische Umschau 18:284/1961.
- 13) BOUZIANE, N.R. u. J.M. DESRANLEAU: A propos du traitement de la "trichomonas vaginalis".
Un. méd. Can. 89:759/1960.
- 14) BREHM, H., J. LAMINA u. K. MANAKAS: Diagnose und Therapie der Trichomoniasis des Menschen.
Die Medizinische Welt 1963:241.
- 15) COSAR, L. u. L. JULOU: Activité de l'(hydroxy-2-éthyl)-1-méthyl-2-nitro-5-imidazole (8.823 R.P.). Vis-à-vis des infections expérimentales à trichomonas vaginalis.
Annales de L'Institut Pasteur 96:238/1959.
- 16) CROWTHER, J.A.: Trichomonas vaginitis in infancy.
The Lancet 1/62:1074/1962.
- 17) CSONKA, G.W.: Flagyl (metronidazole) - Discussion.
Brit. J. vener. Dis. 36:157/1960.
- 18) DARBON, A., A. PORTAL, L. GIRIER, J. PANTIN u. G. LECLAIRE: Traitement de la giardiase (lamblia) par le métronidazole.
Presse méd., Paris 70:15/1962.
- 19) DELFORGE, A. u. G. LAMOTTE: Contribution à l'étude du traitement des vaginites à trichomonas.
Bull. Soc. Roy. Belg. Gyn. Obstét. 31:451/1961.
- 20) DUREL, P., V. ROIRON, A. SIBOULET u. L.J. BOREL: Systemic treatment of human trichomoniasis with a derivative of nitro-imidazole. 8823 R.P.
Brit. J. vener. Dis. 36:21/1960.
- 21) DUREL, P., V. ROIRON, A. SIBOULET u. L.J. BOREL: Essai d'un anti-trichomonas dérivé de l'imidazole. (8823 R.P.)
Compt. Rend. Soc. franc. Gynéc. 29:36/1959.
- 22) DUREL, P. u. V. ROIRON: Activité trichomonacide du métronidazole donné par voie générale.
C.R. Soc. franc. Gynéc. 30:471/1960.

- 23) DUREL, P., J.COUTURE, P.COLLART u. C.GIROT:
Flagyl (metronidazole) - Discussion.
Brit. J. vener. Dis. 36:154/1960.
- 24) DUREL, P.:
Le traitement des urétrites non gonococciques et
de la trichomonase chez l'homme.
Urologia Internationalis 9:306/1959.
- 25) ERBSLÖH, J.:
Die Trichomoniasis und ihre Behandlung.
Die Medizinische Welt 1961:1879.
- 26) ders.:
Mißerfolge bei Clont-Behandlung.
Geburtsh. und Frauenheilk. 22:467/1962.
- 27) FITZGERALD, J.P.B.: The oral treatment of trichomonas vaginalis
infestation.
New Zealand Med. Journal 60:36/1961.
- 28) FORTIER, L.:
Traitement de la trichomonase chez la femme par
un nouveau dérivé de l'imidazole.
Gynaecologia Basel 149:158/1960.
- 29) FORTIN, P.E. u. L.GAUVREAU: Traitement efficace de la vaginite à
trichomonas par le métronidazole.
Laval méd. 31:156/1961.
- 30) FOWLER, W.:
Flagyl (metronidazole) - Discussion.
Brit. J. vener. Dis. 36:161/1960.
- 31) GANTER, P., L.JULOU u. Ch.COSAR: Etude de l'action du métronidazole
(n° 8823 R.P.) sur le système génital du rat.
Gynéc. et Obstétr. 59:609/1960.
- 32) GOLDFARB, A.F.: Combined systemic and topical therapy with
metronidazole for vaginal trichomoniasis.
N.England J. Med. 265:676/1961.
- 33) GOLDRACH, M.:
Les vaginites à trichomonas.
La Revue du Practicien 9:2528/1959.
- 34) HILTON, A.L.:
Flagyl (metronidazole) - Discussion.
Brit. J. Vener. Dis. 36:161/1960.
- 35) HIRSCH, H.A. u. M.BALDAUF: Behandlung der Trichomoniasis mit
Metronidazol unter Ausschluß der Reinfektionsmög-
lichkeiten.
Zbl. f. Gynäkologie 84:1367/1962.

- 36) JAMES: Experimentation sur l'administration par la voie orale de métronidazole comme traitement des trichomonases genito - urinaires chez la femme. C.R. Soc. franc. Gynéc. 30:483/1960.
- 37) JONES, C.P., W.L. THOMAS u. R. T. PARKER: Treatment of vaginal trichomoniasis with metronidazole, a new nitroimidazol compound. Amer. J. Obstetr. Gynec. 83:498/1962.
- 38) KEIGHLEY, E.E.: Trichomoniasis in a closed community. 100% follow-up. British med. J. II/5297:93/1962.
- 39) KEUTEL, H.J. u. A. ROTHE: Perorale Behandlung der Trichomonase beider Geschlechter mit Clont^O (Bayer 5360). Med. Welt 41:2171/1960.
- 40) KING, A.J.: Metronidazole in the treatment of trichomonal infections. The Practitioner 185:808/1960.
- 41) KORTE, W.: Die Trichomonaden-Infektion der Frau. Therapeutische Berichte 34:114/1962.
- 42) ders.: Die Infektion des Menschen mit Trichomonas vaginalis. Habilitationsschrift der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn. 1962.
- 43) LAMBILLON, J.: Un dérivé de l'imidazole, le Flagyl, curatif de la trichomonase génitale. Bull. Soc. roy. bel. Gynéc. Obstétr. 31:125/1961.
- 44) LANG, A.: Die Behandlung der Trichomonadeninfektion der Frau mit Clont *) Münch. Med. Wochenschrift 104:952/1962.
- 45) LANIK, Ch. u. W. SCHLÖSSER: Behandlungsergebnisse bei der Trichomonadenkolpitis nach einjähriger Verwendung eines neuartigen Imidazolderivates *). Medizinische Welt 1963:278.
- 46) LAX, H.: Stoeckels Lehrbuch der Gynäkologie, 14. Auflage. S. Hirzel Verlag, Leipzig 1960.

- 47) LUNDSTRÖM, P.: Trichomoniasis hos människa-särskilt s. k. trichomonas-kolpit med speciellt hänsyn till spontan-läkningstendens och behandling med Flagyl⁺. Svenska Läk. - Tidn. 58:2593/1961.
- 48) LUTHRA, R. u. J. R. BOYD: The treatment of trichomoniasis with metronidazole. Amer. J. Obstetr. Gynec. 83:1288/1962.
- 49) MARTIN, G.: Trichomonas urogenitalis victa est. Therapie der Gegenwart 100:257/1961.
- 50) MCGILL, J. M. u. M. D. BLACK: Observations on the use of metronidazole in the treatment of trichomoniasis. Amer. J. Obstetr. Gynec. 83:1280/1962.
- 51) MOELTGEN, H.: Therapiebeitrag zum Trichomonadeninfekt. Medizinische Klinik 58:1078/1963.
- 52) MORTON, R. S.: Trichomonas vaginitis in infancy. Lancet I/62:1239/1962.
- 53) NICOL, C. S.: Flagyl (8823 R.P.) in the treatment of trichomoniasis. Brit. J. vener. Dis. 36:152/1960.
- 54) PANKOW, M.: Moderne Chemotherapie der Trichomonadenkolpitis. Zbl. f. Gynäk. 85:458/1962.
- 55) PERJU, A.: Vergleichende Untersuchungen über den Wert der Methoden zur Diagnose der Trichomoniasis. Urologia Internationalis 9:178/1959.
- 56) PETRI, Cl.: Behandlung af trichomoniasis urogenitalis med metronidazol (Flagyl). Ugeskr. Laeg. 124:39/1962.
- 57) PIEKARSKI, G.: Trichomonas vaginalis Donné 1837, ein Parasit des Urogenitalapparates des Menschen. Therapeutische Berichte 34:108/1962.
- 58) ders.: Lehrbuch der Parasitologie. Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1954.
- 59) PRAETORIUS, M.: Die Trichomonas in urologischer Sicht. Medizinische Klinik 56:1049/1961.
- 60) PREISLER, O.: Untersuchungen über die Urogenitaltrichomonase. Dtsch. med. Wschr. 85:2185/1960.

- 61) PREISLER, O.: Zur Therapie der Urogenitaltrichomonase.
Geburtsh. und Frauenheilk. 21:791/1961.
- 62) RAST, J.: Le traitement des vaginites à trichomonas par le
Flagyl.
Médecine et Hygiène 19:439/1961.
- 63) REES, E.: Flagyl (metronidazole) - Discussion.
Brit. J. vener. Dis. 36:160/1960.
- 64) ROBINSON, S.C.: Observations on vaginal trichomoniasis.
I treatment with metronidazole.
Canad. med. Ass. J. 84:948/1961.
- 65) ROBINSON, S.C. u. D.W. JOHNSTON: Observations on vaginal trichomoniasis
II treatment with metronidazole.
Canad. med. Ass. J. 85:1094/1961.
- 66) RÖCKL, H. u. Th. NASEMANN: Der Einfluß von Bakterien, PPLO, Cysti-
cetes-Organismen und Trichomonaden des Genital-
Traktes auf die nicht gonorrhoeische Urethritis.
Urologia Internationalis 9:266/1959.
- 67) dies.: Bericht vom Ersten Kanadischen Symposion über die
nichtgonorrhoeische Urethritis und menschliche
Trichomoniasis am 21. und 22. September 1959 in
Montreal.
Der Hautarzt 11:188/1960.
- 68) RÖCKL, H., S. BORELLI u. L. HARDIECK: Behandlungsergebnisse mit dem
Imidazolderivat Clont^O bei der Trichomoniasis des
Menschen.
Dtsch. med. Wschr. 86:1130/1961.
- 69) RÖCKL, H.: Die urogenitale Trichomoniasis des Menschen und
ihre Behandlung.
Ärztliche Praxis 15:190/1963.
- 70) RODIN, P., A.J. KING, C.S. NICOL u. J. BARROW: Flagyl in the treatment
of trichomoniasis.
Brit. J. vener. Dis. 36:147/1960.
- 71) ROLAND, M.: Clinical trial of metronidazole, an oral
trichomonacide.
J. Amer. Med. Ass. 180:242/1962.

- 72) SCHNEIDER, J.: Traitement de la giardiase (lamblia) par le métronidazole.
Bull. Soc. Path. exot. 54:84/1961.
- 73) SCHRAM, M. u. H. KLEINMAN: Use of metronidazole in the treatment of trichomoniasis.
Amer. J. Obstetr. Gynec. 83:1284/1962.
- 74) SCOTT-GRAY, M. u. M. MURRELL: An oral treatment for trichomonal vaginitis.
The Practitioner 186:218/1961.
- 75) SEGGSCHNEIDER, P.P.: Die Trichomoniasis der Frau.
Ärztl. Praxis 15:203/1963.
- 76) SIBOULET, A.: Urétrites à trichomonas vaginalis.
Concours méd. 27:3423/1960.
- 77) ders.: Traitement de la trichomonase urogénitale par un dérivé imidazolé^o.
Acta urol. belg. 29:288/1961.
- 78) SCHRÖPL, F. u. H. RÖCKL: Die in vitro-Empfindlichkeit von Trichomonas vaginalis gegen Metronidazol.
Zschrft. für Hygiene und Infektionskrankheiten 149:126/1963.
- 79) SYLVESTRE, L. u. Z. GALLAI: La trichomonase urogénitale masculine et féminine.
Un. méd. Can. 89:735/1960.
- 80) SYLVESTRE, L., M. BELANGER u. Z. GALLAI: Urogenital trichomoniasis in the male; Review of the literatur and report on treatment of 37 patients by a new nitroimidazole derivative (Flagyl).
Canad. med. Ass. J. 83:1195/1960.
- 81) SYLVESTRE, L., Z. GALLAI u. J. ETHIER: Traitement de la trichomonase chez l'homme par un nouveau dérivé de l'imidazole.
Urologia Internationalis 9:356/1959.
- 82) TIEMANN, G.: Zur Behandlung der Trichomoniasis urogenitalis in der Sprechstunde.
Geburtsh. und Frauenheilk. 23:402/1963.

- 83) WATT, L. u. R.F. JENNISON: Metronidazole treatment of trichomoniasis in the female.
Brit. med. J. 5274:276/1962.
- 84) dies.: Incidence of trichomonas vaginalis in marital partners.
Brit. J. vener. Dis. 36:163/1960.
- 85) WILLCOX, R.R.: An imidazole derivative (Flagyl) effective orally in vaginal trichomoniasis.
Brit. J. vener. Dis. 36:175/1960.
- 86) ders.: Epidemiological aspects of human trichomoniasis.
Brit. J. Clin. Prac. 15:233/1961.

Ich danke Herrn Professor Dr. W. BICKENBACH und
Herrn Privatdozent Dr. H. -J. SOOST für die Über-
lassung des Themas und die wertvollen Anregungen
und Ratschläge bei der Durchführung der Arbeit.

L e b e n s l a u f

Am 29. März 1932 wurde ich als Tochter des Obersteuerinspektors Johann P r e c h t l und seiner Ehefrau Josephine, geb. Nagel, in Kötzting in Niederbayern geboren. Von 1938 bis 1942 besuchte ich die Volksschule in Traunstein/Oberbayern und trat anschließend in die dortige Städt. Oberrealschule für Mädchen ein, an welcher ich im Sommer 1951 das Abitur bestand. Im September 1957 begann ich mit dem Studium der Medizin und immatrikulierte mich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München. Mein Physikum legte ich im Sommersemester 1960, das Staatsexamen im Jahre 1966 ab.

Ich danke Herrn Professor Dr. W. BICKENBACH und
Herrn Privatdozent Dr. H. -J. SOOST für die Über-
lassung des Themas und die wertvollen Anregungen
und Ratschläge bei der Durchführung der Arbeit.

L e b e n s l a u f

Am 29. März 1932 wurde ich als Tochter des Obersteuerinspektors Johann P r e c h t l und seiner Ehefrau Josephine, geb. Nagel, in Kötzing in Niederbayern geboren. Von 1938 bis 1942 besuchte ich die Volksschule in Traunstein/Oberbayern und trat anschließend in die dortige Städt. Oberrealschule für Mädchen ein, an welcher ich im Sommer 1951 das Abitur bestand. Im September 1957 begann ich mit dem Studium der Medizin und immatriulierte mich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München. Mein Physikum legte ich im Sommersemester 1960, das Staatsexamen im Jahre 1966 ab.

